

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER
FREIEN UNIVERSITAET BERLIN IM KLINIKUM STEGLITZ
DIREKTOR: PROFESSOR DR. H. FRANKE

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG UEBER DIE
RESORPTION DES GEWEBEKLEBERS
BUTYL-2-CYANOACRYLAT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWUERDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITAET BERLIN

VORGELEGT VON
UWE BUECHNER
AUS ZEITZ

1971

Aus der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin

im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. H. Franke

Histologische Untersuchung über die Resorption des
Gewebeklebers Butyl-2-Cyanoacrylat.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

B ü c h n e r, Uwe

aus Zeitz

Referent: Prof. Dr. R. Häring

Korreferent: Prof. Dr. F. Lindlar



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.12.1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>I. Einleitung</u>	4
1. Geschichte der Cyanoacrylate	4
2. Vergleich zwischen konventioneller Naht und Gewebeklebung	4.
3. Chemie und Polymerisationskinetik	5
4. Erläuterung einiger Anwendungsbe- reiche	6
 <u>II. Problemstellung</u>	 9
1. Definition des Begriffes Resorption	9
2. Gewebsreaktion bei Anwendung von Klebstoffmonomer	11
3. Gewebsreaktion bei Implantation von Polymer	13
4. Hypothetische Abbauwege	14
5. Eliminationsstudien mit radioaktiv markierten Cyanoacrylaten	14
 <u>III. Eigene Untersuchung</u>	 17
1. Versuchsgruppe 1	17
Methodik	17
Ergebnis	18
2. Versuchsgruppe 2	19
Methodik und Ergebnis	19
3. Versuchsgruppe 3	20
Methodik	20
Ergebnis	21
 <u>IV. Diskussion</u>	 22
 <u>V. Zusammenfassung</u>	 25
Fotografische Abb.histologischer Präparate	26
Literaturverzeichnis	33
Lebenslauf	43



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548809_0092

I. E I N L E I T U N G

1. Geschichte der Cyanoacrylate

Die erste Synthese der Cyanoacrylate gelang ARDIS 1949. Durch Zufall entdeckte COOVER 1959 deren ungewöhnliche Klebekraft, als bei der Bestimmung des Brechungsindex dieser Substanzen die Refraktometerlinsen durch spontane Polymerisation untrennbar miteinander verklebten. 1960 erfolgten erste Veröffentlichungen amerikanischer Chirurgen (NATHAN u.Mitarb., CARTON u.Mitarb.) über die Anwendung im Tierexperiment. Unabhängig davon begannen im gleichen Jahr HEISS u.Mitarb. in Deutschland Cyanoacrylatverbindungen auf ihre Eignung zum Ersatz der chirurgischen Naht zu überprüfen.

2. Vergleich zwischen konventioneller Naht und Gewebeklebung

Antrieb für die Suche nach neuen Methoden für die Gewebevereinigung waren Mängel, die den herkömmlichen Nahtmethoden anhaften: Häufig sind sie umständlich und erfordern großen Zeitaufwand. Jeder Nadelstich traumatisiert das Gewebe, und das Nahtmaterial stört als Fremdkörper die Wundheilung. Ist die Naht zu fest geknüpft, resultieren lokale Durchblutungsstörungen, die ihrerseits Wundheilungsstörungen durch keine begünstigen, welche in die Wunde und auch in den Stichkanal der Naht gelangen.

HÄRING (1971) formulierte die Vorteile, welche man sich demgegenüber von der Wundklebung erhofft:

1. einen sicheren gas- und flüssigkeitsdichten Verschluss, besonders bei der Vereinigung von Hohlorganen,
2. lokale Durchblutungsstörungen, wie sie schnürende Nähte (besonders bei der fortlaufenden Nahttechnik) hervorrufen, werden vermieden,

3. die "nahtfeindlichen Gewebe", z.B. Oesophagus und parenchymatöse Organe, in denen Nähte keinen sicheren Halt finden und leicht ausreißen, lassen sich sicherer und besser adaptieren und anastomosieren,
4. ein schnelleres und zeitsparenderes Operieren,
5. eine kosmetisch gute Narbenbildung.

Die Anwendung der Wundkleber ist jedoch an einige Bedingungen geknüpft. Als Forderungen, die an einen idealen Gewebekleber zu stellen sind, nennt HEISS (1968):

1. Große Klebekraft (Reißfestigkeit) bei guter Elastizität.
2. Schnelle Polymerisation, auch im feuchten Milieu ohne Volumenänderung.
3. Geringe Toxizität, besser völlige Reizlosigkeit in den verschiedenen Gewebearten.
4. Rasche, innerhalb von Sekunden bis höchstens Minuten erfolgende Erhärtung.
5. Keine karzinogenen Eigenschaften.
6. Langsame Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung.
7. Gute Sterilisationsmöglichkeit.
8. Einfache Handhabung.

3. Chemie und Polymerisationskinetik

Die Gewebekleber aus der Reihe der Cyanoacrylate sind Ester der 2-Cyanoacrylsäure mit kurzkettigen Alkoholen. Bedeutung in der Chirurgie haben vor allem die Methyl- und Butylester (Abb.1) erlangt.

Die dünnflüssigen monomeren Substanzen polymerisieren in wenigen Sekunden (10 sec. Polymerisationszeit des n-Butyl-2-Cyanoacrylats) und gehen dabei in den festen Aggregatzustand über, wenn sie in Berührung mit Anionen kommen. In der Gewebeflüssigkeit sind dies vor allem Hydroxylionen und die negativ geladenen Elektrolyte. Durch die Anwesenheit

eines Anions wird die zwischen C_2 und C_3 bestehende sehr labile Doppelbindung aufgespalten, und die Aneinanderlagerung zu langen Polymerisationsketten eingeleitet (Abb.2). Die Reaktion verläuft exotherm. Die pro Zeiteinheit freierwerdende Wärmemenge ist abhängig von der applizierten Menge und der Reaktionsgeschwindigkeit.

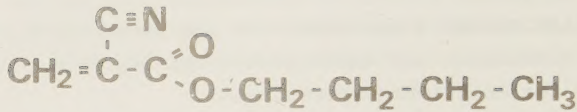
Sofort nach dem Auftragen dringt der noch dünnflüssige Kleber in alle Unebenheiten der adaptierten Gewebsflächen ein und verbindet diese nach der Polymerisation durch viele feine Verzahnungen. Als zusätzlicher Faktor der Klebewirkung sollen sich Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden.

4. Erläuterung einiger Anwendungsbereiche

Seit den ersten Veröffentlichungen von NATHAN und CARTON über die Anwendung an Blutgefäßen sind die Gewebekleber in fast allen Gebieten der Chirurgie tierexperimentell erprobt und klinisch angewendet worden. Sogar in der Otologie und Ophthalmologie wurden sie eingesetzt.

Hier seien nur einige Anwendungsbereiche genannt, in denen die Vorteile der Klebung besonders gut zur Geltung kommen. Schnelligkeit und Zeitersparnis gilt für alle Anwendungsgebiete.

Eine kosmetisch gute Narbenbildung zeigte sich bei Hautklebungen an tausenden von Patienten. Gelegenheitswunden (Schnitt-, Platz- und Rißwunden) werden gesäubert und wenn nötig excidiert. Die beiden Wundwinkel werden mit Pinzetten oder Häkchen gefaßt. Durch Zug in Längsrichtung legen sich die Wundränder nahezu fugenlos aneinander. Sie werden trocken getupft und dann der dünnflüssige Klebstoff mittels eines Pinsels oder Plastikapplikators dünn aufgetragen. In 20 bis 40 Sekunden polymerisiert er zu einem



Formel des n-Butyl-2-Cyanoacrylats

Abb. 1

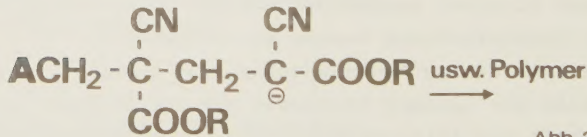
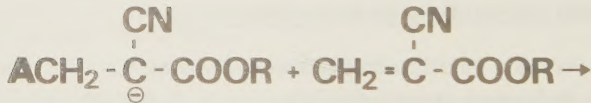
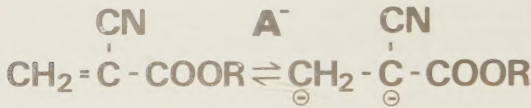


Abb. 2

1. Unter dem Einfluß eines Anions wird die labile Doppelbindung zwischen C₂ und C₃ aufgespalten.
2. Es kommt zur Anlagerung eines weiteren Moleküls.
3. Ein Dimer ist entstanden. Unter Anlagerung weiterer Moleküle kommt es zur Bildung des Polymers.

festen Film. Bei dieser Technik entfällt die Lokalanästhesie und die Traumatisierung des Gewebes durch die Nadel. Es brauchen keine Fäden gezogen zu werden und das unschöne Strickleitermuster, wie es die Naht zurückläßt, wird vermieden.

Der gas- und flüssigkeitsdichte Verschuß kann bei der Anastomosierung von Hohlorganen (Verdauungstrakt, Blutgefäße) und dem Verschuß von Bronchial- und Duodenalstümpfen, auch in Kombination mit Nähten, genutzt werden. Infektionen des Mediastinums bzw. der Bauchhöhle durch Übertritte von Erregern aus den bakterienbesiedelten Schleimhäuten werden erschwert, und die Gefahr von Blutungen aus Anastomosennecks bei Gefäßoperationen seltener. In diesem Anwendungsbereich wirkt sich auch der Wegfall der schnürenden fortlaufenden Naht günstig aus.

Nahtfeindliche Organe wie der Ösophagus mit seiner vorwiegend longitudinalen Faserrichtung und parenchymreiche Organe (Leber, Pankreas, Niere), in denen Nähte kaum Halt finden, leicht durchschneiden und ausreißen, können geklebt werden. An diesen Organen, wie auch an Trachea und Bronchialbaum werden Patches aus lyophilisierter Dura und autologe Fascienpräparate auf die Wundflächen geklebt.

II. PROBLEMSTELLUNG

HEISS nennt als Vorbedingung für die Anwendbarkeit der Kleber: langsame Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung.

Der Klebstoff soll in der ersten Heilphase von 7 bis 10 Tagen die Wundränder fest adaptieren, damit die mesenchymalen Reaktionsflächen durch Ausbildung eines Granulationsgewebes die Gewebskontinuität schnell wiederherstellen können. Ein längeres Verweilen des Klebers könnte die Wundheilung stören, da es auch bei sorgfältigster Anwendung nicht immer zu vermeiden ist, daß Klebstoff zwischen die Wundflächen gerät und als Hindernis für die Überbrückung des Wundspaltes durch junges Gewebe wirkt. Zudem können vom Klebstoff als Fremdkörper entzündliche Reaktionen unterhalten werden, die ebenfalls die Wundheilung stören und das Narbenstadium hinauszögern können.

In dieser Untersuchung geht es um die Beantwortung der Frage, ob definierte kleine Mengen des Klebers Butyl-2-Cyanoacrylat resorbiert werden, wenn sie in das Subcutangewebe und auf die Epididymidis-Fettgewebsanhänge von Ratten gebracht werden. Diese Anhänge des Rattennebenhodens sind vom Peritoneum überzogen und in anderer Beziehung durch die Verwendung bei der Insulin-Standardisierung bekannt.

1. Definition des Begriffes Resorption

Unter dem Begriff Resorption versteht die Allgemeine Pathologie die parenterale Aufsaugung und Einverleibung von Stoffen. Es können drei Mechanismen unterschieden werden: die einfache Resorption, die zelluläre und die gewebliche Resorption.

Der einfachen Resorption unterliegt beispielsweise eine subcutan injizierte Kochsalzlösung. Das gespritzte Depot wird in kurzer Zeit auf dem Lymphwege ohne die Mitwirkung von Zellen abtransportiert. Auch andere echte (molekular-disperse) Lösungen wie Lungenödem, subcutanes Ödem und seröser Pleuraerguß unterliegen diesem Mechanismus.

Die zelluläre Resorption wendet jede Zelle zur Erhaltung ihres Stoffwechsels an. Darüber hinaus gibt es Zellen mit besonderen resorptiven Fähigkeiten. Sie befinden sich vor allem im Reticulo-Histiocytären System. Bekannteste Vertreter sind die Histiocyten, die von Kupffer'schen Sternzellen der Leber und die Sinusendothelien der lymphatischen Organe.

Phagocytose ist ein Unterbegriff der zellulären Resorption. Sie liegt vor, wenn die resorbierten Teilchen lichtmikroskopisch erkennbare Größe haben und fest sind; sind sie flüssig, handelt es sich um Pinocytose. Als Beispiel für Phagocytose sei das Kohlepigment in den Lungenalveolarepithelien und Endothelien der Lymphgefäße und Lymphknoten genannt.

STOLPMANN (1962) untersuchte das Schicksal von intraperitoneal injizierter Ölsuspension bei Mäusen im Elektronen- und Lichtmikroskop und fand einen zellulären Resorptionsmechanismus. Das Öl wird zunächst dispergiert und dann in Form kleiner Fettpartikel durch Pinocytose vom Serosadeckepithel des Peritoneums aufgenommen und dann an das Interstitium weitergegeben.

Halbfeste und feste Stoffe, wenn resorbierbar, unterliegen in der Regel der geweblichen Resorption durch ein Resorptionsblastem. Dies ist ein zell- und kapillarreiches junges Bindegewebe, das neben Fibroblasten und Fibrocyten zahlreiche Histiocyten enthält. Diese lagern sich um das zu

resorbierende Material. Bei erschwerter Resorption können aus den Histiocyten wahrscheinlich durch Plasmodienbildung die mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen hervorgehen.

Die gewebliche Resorption schließt die einfache und die zelluläre Resorption ein. Das Beispiel der Organisation eines Herzinfarktes, im Falle des Überlebens, macht dies deutlich. In der akuten Phase wird der nekrotische Herzmuskelbezirk von polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen zerlegt und phagocytiert (zellulär resorbiert) und auch durch einfache Resorption abtransportiert.

Später, in der subakuten Phase, folgt nach und nach der Ersatz des nekrotischen Gebietes durch das Resorptionsgranulom, welches die Resorptionszellen an den Infarktbezirk herangeführt hat.

2. Gewebsreaktion bei Anwendung von Klebstoffmonomer

Zahlreiche histologische Arbeiten beschreiben die Gewebsreaktion nach Klebstoffapplikation und bestätigen die Vermutung, daß die polymeren Cyanoacrylate wegen ihrer Zugehörigkeit zu den nicht wasserlöslichen festen Stoffen, der geweblichen Resorption unterliegen (HEISS 1964, 1968; HÄRING 1966, 1967, 1968; CHALUPNIK 1967; GIEBEL 1967; OTA 1967; ZINNER 1967; HIENZ und KORT 1966).

Der Methyلكleber liegt in kleine Schollen aufgesplittet im Gewebe, während der Butylkleber zusammenhängend, jedoch kleinfasig aufgelockert vorliegt.

RAIKALLIO und SELIGMAN (1964) beschrieben das Auftreten eines schmalen Nekrosesaumes um den Klebstoffkomplex, bei dem es sich wahrscheinlich um eine Koagulationsnekrose handelt, hervorgerufen durch die Polymerisationswärme.

Bereits wenige Stunden nach der Applikation kommt es zu seröser Exsudation und leukozytärer Infiltration der Umgebung des Klebstoffes. Lymphocyten und Plasmazellen gesellen sich hinzu.

Die akute Entzündung geht allmählich in ein Stadium der chronischen Entzündung über, es bildet sich ein Granulationsgewebe. Dieses kapillarreiche junge Gewebe enthält zahlreiche Histiocyten, die sich zu einem Teil in Fremdkörperriesenzellen umwandeln, welche die Klebstoffbegrenzungsline säumen. Fibroblasten bilden stellenweise dünne faserreiche Bindegewebsmembranen. Schließlich schwinden die Zeichen der akuten Entzündung völlig und der Klebstoff ist von einem zellarmen Narbengewebe umgeben, das nur noch vereinzelt Leukozyteninfiltrate enthält.

Qualitativ ist die beschriebene gewebliche Reaktion bei der Verwendung von Methylcyanoacrylat und Butylcyanoacrylat gleich. Im zeitlichen Ablauf und in der Ausprägung der einzelnen Stadien ergeben sich jedoch wesentliche Unterschiede. Der Methylkleber ruft eine heftige Entzündung und Gewebsnekrosen hervor. Noch nach 14 Tagen ist er von einem breiten Leukocytenwall und reichlich serösem Exsudat umgeben. Sogar nach 28 Tagen hält die seröse Durchtränkung und Leukocyteninfiltration des inzwischen entstandenen Granulationsgewebes noch an. Dieses bildet sich langsam etwa vom 7. Tage an und wird nach 14 Tagen deutlich sichtbar. Fremdkörperriesenzellen erscheinen nach einer Woche.

Demgegenüber ist der Butylkleber erheblich gewebe**freundlicher**. Es entstehen kaum Gewebsnekrosen. Die Zeichen der akuten Entzündung sind gering, und bereits in der zweiten Woche wird die proliferative Reaktion beherrschend. In dieser Zeit treten auch die ersten Fremdkörperriesenzellen

auf. Bereits nach 21 Tagen ist eine Beruhigung der Gewebsreaktion eingetreten. Ein zellarmes Narbengewebe mit einigen wenigen Lymphocytenherden umgibt den Kleber, dessen Randpartien von einem dünnen Saum aus Fremdkörperriesenzellen und Histocyten besiedelt sind.

3. Gewebsreaktion bei Implantation von Polymer

Unterschiedliche Gewebsreaktionen bei der Applikation von Klebstoffmonomer und bereits polymerisierten festem Klebstoff sind vorstellbar. Bei der Implantation des Polymers kann das Gewebe nicht durch die Polymerisationswärme geschädigt werden und nicht, zumindest in der ersten Zeit, mit dem möglicherweise toxischen Monomer in Kontakt kommen, eine vollständige Polymerisation vor der Implantation vorausgesetzt.

CHALUPNIK (1967) applizierte nicht nur flüssiges Monomer, sondern auch in kleinen Bleirahmen getrocknete feste Klebstoffplättchen. Es wurden Kleber verwendet, die erhebliche Mengen an Zusätzen (Härtemittel und Plastifikatoren) enthalten (Eastman Monomer 910 und Aron Alpha S₁). Die gefundene unterschiedliche Gewebsreaktion bringt CHALUPNIK in Zusammenhang mit diesen Zusätzen und dem Zeitpunkt ihrer Freisetzung. Cyanoacrylate ohne Zusätze wurden nicht untersucht.

Da CHALUPNIK jedoch die toxische Wirkung vorwiegend auf die Zusätze der Kleber zurückführt und nicht auf die Substanz selbst, und er zudem die Polymerisationswärme kleiner Mengen Kleber für nicht ausreichend hält, um Nekrosen zu erzeugen, kann gefolgert werden, daß er keinen wesentlichen Unterschied bei der Verwendung kleiner Mengen Monomer oder Polymer sieht.

4. Hypothetische Abbauewege

Der Resorptionsbegriff der Allgemeinen Pathologie ist morphologisch gefaßt. Es dürfen jedoch nicht die zugrunde liegenden biochemischen Reaktionen vergessen werden. Ihre Erforschung steht noch am Beginn, und die möglichen Abbauewege sind hypothetisch.

HEISS (1968) und LEONARD (1967) halten eine Spaltung durch Esterasen für möglich. Im Falle des *n*-Butyl-3-Cyanoacrylat-Polymers entsteht Polyacrylsäure und Butanol. HEISS ist mit PURUCKER (1968) von der Möglichkeit einer Verseifung der Cyanogruppe überzeugt. Die entstehende Carboxylgruppe decarboxyliert wegen der Instabilität der Configuration und es resultiert eine Polyacrylsäure. Sie ist im schwach alkalischen Milieu löslich und kann auch als Polyglutarsäure aufgefaßt werden, deren einzelne Glutarsäurebausteine durch Methylgruppen miteinander verbunden sind. Möglicherweise mündet sie in einen physiologischen Glutarsäureabbaueweg ein.

Demgegenüber ist LEONARD der Ansicht, daß eine hydrolytische Spaltung in Formaldehyd und Cyanoacetat erfolgt. Er stützt sich auf in vitro Versuche mit Methylcyanoacrylat-Polymer. Nach Kochen dieser Substanz in Wasser konnte er Formaldehyd und Cyanoacetat nachweisen.

5. Eliminationsstudien mit radioaktiv markierten Cyanoacrylaten

In vivo Versuche von WADE (1967) mit radioaktiv markiertem Kohlenstoff untermauern die Möglichkeit der hydrolytischen Kettenspaltung. Er implantierte beta ^{14}C markiertes Cyanoacrylat subcutan bei Ratten und isolierte danach radioaktiven Harnstoff im Urin. Andererseits konnte er radioaktiven Harnstoff nicht nachweisen, wenn er das alpha-C-Atom

oder das C-Atom der Cyanogruppe markierte. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der in vitro gefundenen Bildung von Formaldehyd. Im Organismus könnte dieses zu CO_2 oxydiert werden und dann in Verbindung mit Ammoniak Harnstoff bilden.

REYNOLDS u.Mitarb. (1966) führten eine Eliminationsstudie mit alpha ^{14}C markiertem Methylcyanoacrylat durch. Sie klebten Einschnitte in der Haut von Meerschweinchen. In Stoffwechselkäfigen wurden Urin und Faeces gesammelt sowie das CO_2 der Atemluft als Bariumcarbonat gebunden. Nach 14 Tagen waren 85 % der applizierten Radioaktivität im Urin und 8 % im Stuhl ausgeschieden. Auch das CO_2 der Atemluft war geringgradig radioaktiv. Über die Hälfte der Elimination erfolgte in den ersten beiden Tagen, dem folgte eine langsame und kontinuierliche Ausscheidung. Die radioaktiven Substanzen der ersten beiden Tage waren im sauren Urin mit Äther extrahiert und glichen im Chromatogramm dem Monomer. Die Substanzen der folgenden Tage waren nicht mit Äther extrahierbar und konnten chromatografisch dem Dimer zugeordnet werden.

REYNOLDS folgert, daß die rasche Elimination der ersten Tage durch resorbiertes Monomer verursacht ist, während später Abbauprodukte ausgeschieden werden. Die Schwierigkeit zu ermitteln, ob Monomer oder Polymer resorbiert werden, stellt auch die Deutung der Ergebnisse von WADE (S. 14) in Frage, weil nicht ausgeschlossen werden kann, daß Resorption und Spaltung des Monomers erfolgte.

OUSTERHOUT u.Mitarb. (1968) verwendeten beta ^{14}C markierte Cyanoacrylate. Sie applizierten die Substanzen bei Ratten auf die rasierte intakte Rückenhaut und auf die Entnahmestellen von Spalthautlappen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten, der Urin 6 Tage lang gesammelt und auf seine Radioaktivität untersucht.

- 4 -

Es wurden erhebliche Unterschiede für die Resorptions-
zeiten einzelner verimplantierter Substanzen gefunden.
Je länger die Alkoholkomponente ist, desto geringer die
Radioaktivität im Urin. Nach der Auftragung von Methyl-
cyanoacrylat auf Entnahmestellen von Spalthautlappen
beträgt die im Urin gefundene Radioaktivitätssumme
nach 6 Tagen 13 % der applizierten Dosis. Bei allen
anderen Klebern (Butyl- und Heptylcycanoacrylat) liegt
sie unter 1 %.

Diese Befunde stehen im Einklang mit den histologischen
Untersuchungen. Die Resorption des Methylcyanoacrylats
verläuft am schnellsten. Zur Resorption des Butylcyano-
acrylats findet man Zeitangaben von 4 Wochen (ZINNER u.
Mitarb. 1967) bis zu der Aussage von PANI (1967), daß
der Kleber noch nach 18 Monaten im Gewebe nachweisbar ist.
PANI verwendete als einziger Untersucher Fettfärbestoffe
zum Nachweis der implantierten Cyanoacrylate. Mit dieser
Methode ist die Lokalisation auch kleinster Klebstoff-
partikel möglich. PANI schränkte damit die Möglichkeit
ein, die an sich farblosen Substanzen zu übersehen. Wahr-
scheinlich beruhen aber die unterschiedlichen Angaben
zur Resorptionszeit auf unterschiedlicher Dosierung der
Kleber.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Experimente wurden an 77 männlichen Ratten durchgeführt. Es können drei Versuchsgruppen unterschieden werden.

1. Versuchsgruppe 1

Methodik

Bei den 37 Ratten der Gruppe 1 wurde in Äthernarkose laparotomiert, ein Teil des Epididymidisfettgewebes mittels einer Pinzette vor die Bauchdecke gelüftet und ein Tropfen des blaugefärbten Klebers aus einer Kunststofftube aufgetragen. Nach Abdeckung des Applikationsortes mit benachbartem Nebennodenfettgewebe erfolgte die Reposition. Nach Vernähung des Bauchfelles und der Bauchdeckenmuskulatur sowie stumpfer Präparation einer Tasche im subcutanen Fettgewebe, wurde auch hier ein Tropfen des Klebers eingebracht. Danach erfolgte die Naht der Lederhaut.

9 Ratten starben vorzeitig oder mußten frühzeitig getötet werden. Von den übrigen 28 Ratten wurden jeweils 3 nach 14 Tagen, 2, 5, 6, 7 1/2, 10 1/2, 11 1/2, 12 1/2 Monaten und 4 Ratten nach 14 Monaten mit Äther getötet.

Der Klebstoff konnte makroskopisch wegen seiner Blaufärbung gut aufgefunden und mit dem umgebenden Gewebe excidiert werden. Außerdem wurden regionäre Lymphknoten entnommen. Nach Fixation in 10 %ig. gepufferten Formalin, Entwässerung und Paraffineinbettung wurden mit einem Rotationsmikrotom 6 µm dicke Schnitte angefertigt.

3 Färbungen wurden durchgeführt. Zum Nachweis des Klebers kam die von PANI angegebene Färbung mit Ölrot-O und der Gegenfärbung mit Hämatoxylin zur Anwendung. PANI empfiehlt 10 Minuten für die Färbung mit Ölrot-O. Bei diesen Ver-

suchen war jedoch mit 3 Minuten Färbezeit das optisch beste Resultat zu erzielen. Der Kleber erscheint im Mikroskop hellrot, während er bei längerer Färbung zunehmend dunkler wird und sich schließlich schwarzbraun anfärbt. Zur klaren Darstellung der Gewebsreaktion wurde mit Hämalaun-Eosin gefärbt, und der Anteil der Faserbildung in einer van Gieson Färbung sichtbar gemacht.

Ergebnis

In allen Präparaten von zwei Wochen bis zu 14 Monaten ist reichlich Kleber vorhanden. Aus den 6 Präparaten mit 14-tägiger Versuchsdauer brach beim Schneiden der Kleber heraus. Eine Erscheinung, die bei längeren Zeiten nur noch äußerst selten vorkam. Der Klebstoff färbt sich mit Elrot-O je nach Färbezeit rosa, hellrot, dunkelrot bis dunkelbraun an. In polarisiertem Licht zeigt er eine leichte Doppelbrechung. Die Substanz erscheint kleinblasig aufgelockert, eine schmale Randzone stellt sich hyalin-ähnlich homogen und heller gefärbt dar als die übrigen Teile.

Um den Kleber hat sich ein Granulationsgewebe gebildet. Es besteht aus Fibrocyten, Fibroblasten, Histiocyten, enthält reichlich Kapillaren und geht teilweise in ein zellarmes kollagenes Fasergewebe über. Regelmäßig und zahlreich treten Fremdkörperriesenzellen auf, die Klebstoffpartikel in sich einschließen. Diese Zellen tragen auf der dem Kleber zugewandten Seite pseudopodienartige, spitze Ausläufer und sitzen teilweise in Lakunen der Klebstoffbegrenzungslinie. Vom zweiten Monat an wird der Kleber von Gewebsbrücken durchwachsen, die den Klebstoffkomplex unterteilen. In keinem der Präparate treten Zeichen einer akuten Entzündung auf.

Während nach 14 Tagen nur eine dünne Kapsel vorhanden ist, nimmt deren Dicke mit längerer Versuchsdauer zu. Die Fremdkörperriesenzellen werden zahlreicher und kernreicher. 70 Kerne und mehr können in einer Schnittebene gezählt werden. Auch der Anteil des kollagenen Fasergewebes nimmt zu. Stets bleibt aber die Randzone des Klebers bis zu 14 Monaten von einem Granulationsgewebssaum umgeben.

Die Reaktion des vom Peritoneum überzogenen Nebenhodenfettgewebes entspricht qualitativ der im Subcutangewebe, sie ist jedoch weniger lebhaft. Die sonst polygonalen Fettzellen sind wegen der Verdrängung durch das Granulationsgewebe abgeflacht. Außerhalb des Granulationsgewebes, zwischen diesen Fettzellen, ist eine Erscheinung zu beobachten, welche im Subcutangewebe nicht auftritt. In einer breiten Zone reiht sich in den Interzellularspalten der Fettzellen Klebstoffpartikel an Klebstoffpartikel. Diese Teilchen sind meist von runder Form und bilden ein perlkettenartiges Netzwerk von roter Farbe. In den 14-Tage-Präparaten sucht man vergeblich danach, in allen anderen Präparaten des Epididymidisfettgewebes tritt es auf. Die Sinusendothelien einiger regionärer Lymphknoten weisen rotbraune Einschlüsse auf, bei denen es sich um Klebstoff handeln könnte.

2. Versuchsgruppe 2

Bei den 19 Ratten der Gruppe 2 wurde vorgegangen wie bei Gruppe 1, jedoch unter Verwendung von Isobutyl-Cyanoacrylat.

Ergebnis

Bei diesen Ratten konnte die Auftragsstelle nur in wenigen Fällen wiedergefunden werden, da dieser Kleber ungefärbt war. Die Gewebsreaktion stimmt mit der Gruppe 1 überein. Diese

Versuchsgruppe 2 sei nur erwähnt, um zu zeigen, daß keine makroskopisch erkennbare Gewebsreaktion vorlag, die zum Auffinden des Klebers hätte führen können.

3. Versuchsgruppe 3

Methodik

Weil bei Verwendung von einem Tropfen noch nach 14 Monaten reichlich Klebstoff nachweisbar ist, wurden bei einer 3. Versuchsgruppe, die aus 20 Ratten bestand, noch kleinere Mengen des Klebers appliziert.

Außerst dünne Plättchen mit der Kantenlänge 4-5 mm und einem durchschnittlichen Gewicht von 0,5 mg und Klebstoffzylinder (Höhe = 1 mm, Radius = 0,5 mm, Gewicht = 1,5 mg) wurden subcutan in einem Abstand von 2 cm implantiert.

Je 3 Tiere wurden nach 6 Wochen und 2 1/2 Monaten getötet, 5 Tiere nach 3 1/2 Monaten und 9 nach 4 1/2 Monaten.

Dieser Versuch sollte zeigen, ob eine vollständige Resorption kleinster Mengen möglich ist, und wie gegebenenfalls die Resorption in Abhängigkeit von der Form der angebotenen Klebstoffmenge verläuft. Die Plättchen dienten als Körper, die im Verhältnis zu ihrem Gewicht eine große Oberfläche besitzen, die Zylinder als Körper mit relativ kleiner Oberfläche.

Zur Herstellung der Plättchen wurde der Kleber mittels einer Kanüle, die an ihrem vorderen Ende eine Kunststoffahne trägt, dünn bandförmig auf einer Glasplatte ausgestrichen. Die Glasplatte wurde zuvor mit Kochsalzlösung befeuchtet, um den anionischen Polymerisationsmechanismus zu ermöglichen. Nach erfolgter Polymerisation konnten die bandförmigen Klebstofffilme mit einem Skalpell in kleine Plättchen zerschnitten und von der Glasplatte gelöst werden. Die Zylinder aus Klebstoff entstanden durch Einspritzen von

0,5 ml Kochsalzlösung in eine Kunststofftube mit Klebstoff, rasches Aufziehen des Gemisches in eine Spritze und Injektion in das Lumen eines Kunststoffschlauches. Nach der Polymerisation wurde der Schlauch, dessen Durchmesser 1 mm betrug, aufgeschnitten und der Inhalt in Stücke von 1 mm Länge zerschnitten.

Ergebnis

Bei 18 von 20 Ratten, 6 Wochen bis 4 1/2 Monate nach Implantation der Plättchen, ist Klebstoff nachzuweisen. Aus wenigen Präparaten brach beim Schneiden der Kleber heraus. Die Zylinder sind bei allen 20 Ratten in ihrer Form völlig unverändert geblieben und wurden wegen ihrer Härte nicht mit dem Mikrotom geschnitten.

Die Gewebsreaktion nach Applikation eines Tropfens Monomer war erheblich ausgeprägter als nach Implantation der polymeren Körper. Es wird angenommen, daß der Kontakt des toxischen Monomers mit dem Gewebe und die in vivo entstehende Polymerisationswärme Ursache dieses Unterschiedes sind.

In zwei Präparaten findet sich ein völlig anderes Bild. Die Fremdkörper erscheinen nicht kompakt, sondern als polygonales Gitterwerk. Sie wirken je nach Schnittebene wie Pflanzenzellen oder wie annähernd parallel verlaufende Fasern. Die Färbbarkeit mit Ulrot-O ist äußerst gering, die Doppelbrechung im polarisierten Licht jedoch deutlich. Von den Seiten ist das Gewebe in die Zwischenräume dieser Fremdkörper eingesproßt.

IV. DISKUSSION

In jedem Präparat ist Klebstoff nachzuweisen. Er stellt sich mit Ölrot-O dar und ist auch durch seine Doppelbrechung in polarisiertem Licht zu erkennen. Eine vollständige Resorption hat also nicht stattgefunden. Bei der hellroten homogenen Randzone handelt es sich wahrscheinlich nicht um eine Einwirkung des Organismus auf das Polymer. Nach Implantation der festen Substanz (Versuchsgruppe 3) ist sie jedenfalls nicht zu finden. Möglicherweise ist sie durch besonders vollständige Polymerisation entstanden, weil die anionenhaltige Gewebsflüssigkeit ungehindert an die Randpartien des Klebers gelangen kann.

Als Zeichen einer erfolgreichen, wenn auch unvollständigen Resorption, entsteht ein Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen. Diese enthalten Klebstoffpartikel und senden pseudopodienartige Ausläufer in den Klebstoff hinein. Häufig liegen die Riesenzenen, ähnlich den lakunär resorbierenden Osteoklasten, in Aushöhlungen der Klebstoffbegrenzungslinie. Die Durchwachsung des Klebers, vom Beginn des dritten Monats an, ist ebenfalls als Resorptionszeichen zu werten.

In den Präparaten des Nebenhodenfettgewebes verbindet sich dieser gewebliche Resorptionsmechanismus mit einer zellulären Resorptionsleistung des Serosadeckepithels. Die runden Klebstoffpartikel in den Interzellularspalten werden wahrscheinlich aus dem Klebstoffkomplex herausgelöst, vom Peritonealepithel resorbiert und an die Lymphspalten weitergegeben, in denen sie sich dann mit dem Saftstrom fortbewegen. STOLPMANN hat in seiner Untersuchung über die Fettresorption im Peritoneum ähnliches berichtet. Er be-

obachtete am 3. Tage nach der Fetteinverleibung im Lichtmikroskop feintropfiges Fett im peritonealen Deckepithel und im interstitiellen Raum.

Die Resorption des Klebers durch das Peritonealepithel setzt erheblich später ein. Sie beginnt in dem Zeitraum zwischen 14 Tagen und zwei Monaten. Es ist wahrscheinlich, daß es sich auch hier um eine Leistung des Serosaeppithels handelt. Dafür spricht, daß sich ein gleicher Resorptionsmechanismus im subcutanen Fettgewebe nicht entdecken läßt, und sich dieses Gewebe vom Epididymidis-Fettgewebe vor allem durch das Fehlen der Serosa unterscheidet.

Die bräunlichen Einschlüsse in den Sinusendothelien der regionären Lymphknoten sind kein Klebstoff. Sie finden sich zwar bei jungen unbehandelten Kontrolltieren nicht, bei 3 Kontrolltieren die 9 Monate alt wurden, sind jedoch ähnliche Flecke nachzuweisen. Die Ursache ihrer Entstehung ist unbekannt.

Auch kleinste Mengen, wie sie in Versuchsgruppe 3 verwendet wurden, konnten nicht vollständig resorbiert werden. Die Resorption ist von physikalischen Faktoren wie der Größe der Oberfläche und der Schichtdicke abhängig. Die Klebstoffzylinder als Körper mit kleiner Oberfläche bleiben in ihrer Form unverändert. Die Plättchen mit ihrer großen Oberfläche und kleinen Schichtdicke, können erheblich besser angegriffen und durchwachsen werden. Bei der Implantation des Polymers ergab sich keine Besonderheit der Gewebsreaktion im Vergleich zum Monomer.

Bei den beiden Präparaten, die den Aspekt von Pflanzenzellen bieten, handelt es sich wahrscheinlich um Holz-sägespäne aus den Rattenkäfigen. Sie sind durch insuffiziente Nähte ins Subcutangewebe gelangt und später anstatt

der Klebstoffplättchen excidiert worden. Diese Fremdkörper sind größer als die implantierten Klebstoffplättchen und haben eine hellbraune Eigenfarbe, während die Plättchen blau aussehen.

Die Forderung von HEISS (1968) einer langsamen Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung, wird vom n-Butyl-2-Cyanoacrylat nicht völlig erfüllt. Bei der Beobachtung über einen Zeitraum von 14 Monaten konnten zwar Zeichen einer Resorption nachgewiesen werden, sie verläuft jedoch äußerst langsam. Bis zum Abschluß der Versuche hatte sich noch kein Gleichgewichtszustand zwischen dem Fremdkörper und dem Gewebe ausgebildet. HEISS spricht wohlgerne von einem idealen Gewebekleber. In praxi wird man mit Annäherungen an seine Forderung zufrieden sein müssen. Positiv sei schließlich noch bemerkt, daß im gesamten Untersuchungszeitraum (2 Wochen bis 14 Monate) nie Zeichen einer akuten Entzündung gesehen wurden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Gewebekleber Butyl-2-Cyanoacrylat wurde bei 77 männlichen Ratten auf seine Resorbierbarkeit überprüft. Es kam flüssiger und auch bereits polymerisierter Klebstoff zur Anwendung. Je ein Tropfen des flüssigen Monomers wurde ins Subcutangewebe und auf die Epididymidis-Fettgewebsanhänge gebracht. Das feste Polymer wurde in Form äußerst dünner Plättchen (Kantenlänge 4 - 5 mm, Gewicht ca. 0,5 mg) und kleiner Klebstoffzylinder (Höhe 1 mm, Radius 0,5 mm, Gewicht 1,5 mg) ins Subcutangewebe implantiert.

Das Schicksal der flüssig applizierten Substanz wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen bis zu 14 Monaten, das der festen Implantate von 6 Wochen bis zu 4 1/2 Monaten histologisch untersucht. Drei Färbungen kamen zur Anwendung: Hämatoxylin-Ölrot-O, Hämalaun-Eosin und van Gieson. Gefunden wurde ein geweblicher und ein zellulärer Resorptionsmechanismus.

Die gewebliche Resorption erfolgt durch ein Granulationsgewebe, welches den Klebstoffkomplex durchwächst. Die Histiocyten und Fremdkörperriesenzellen dieses Gewebes liegen häufig in Aushöhlungen der Klebstoffbegrenzungslinie, senden pseudopodienartige Ausläufer in den Kleber hinein und können Klebstoffpartikel enthalten.

Eine zelluläre Resorptionsleistung kann dem Serosadeckepithel des Peritoneums zugeschrieben werden. Sie führt zur Resorption runder Partikel, die perlkettenartig aneinandergereiht in den Lymphspalten des interstitiellen Raums fortbewegt werden.

Die Resorption des Klebstoffs erfolgt äußerst langsam. Nach 14 Monaten hat sich noch kein Gleichgewichtszustand zwischen Gewebe und Fremdkörper ausgebildet.

Versuchsgruppe 1

Applikation von 1 Tropfen Klebstoff in die Subcutis.

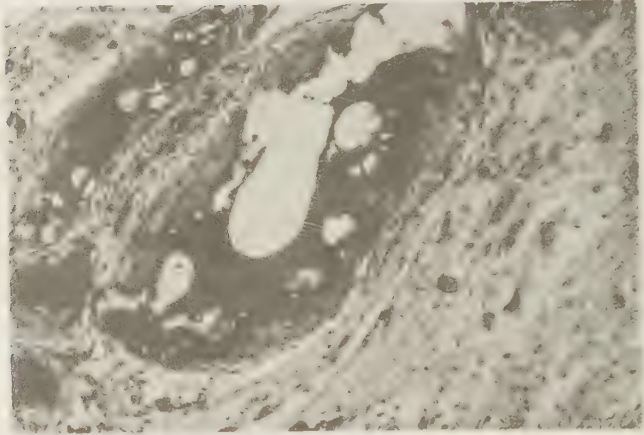


Abb. 3 (Ulrot-O-Hämalaun Färbung, Vergrößerung 80fach, 6 Monate nach Implantation). Klebstoffkomplex mit mäßiger Bindegewebsproliferation und Fremdkörperriesenzellen. Ausbildung von Gewebsbrücken.

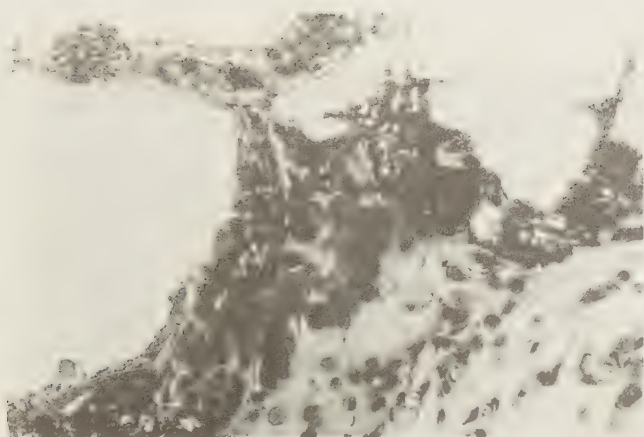


Abb. 4 (Ölrot-O-Hämalaun Färbung, Vergr. 320fach, 6 Monate nach Implantation). Fremdkörperriesenzelle mit enormer Kernzahl in einer Aushöhlung der Klebstoffbegrenzungslinie.

Applikation von 1 Tropfen Klebstoff auf die
Epididymidis-Fettgewebsanhänge.

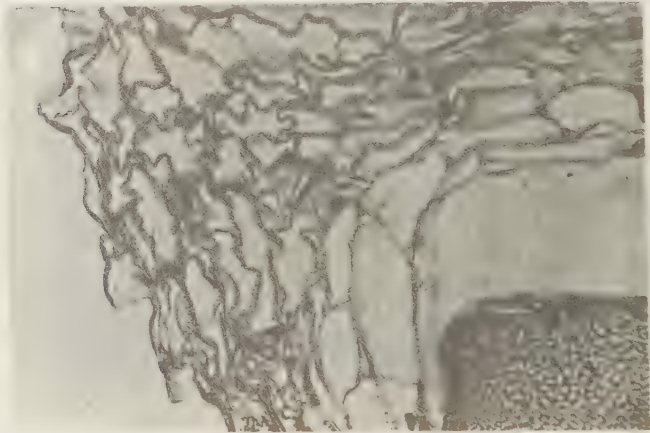


Abb. 5 (Ölrot-O-Hämalaun Färbung, Vergr. 200-fach,
2 Monate nach Implantation).
Runde Klebstoffpartikel in den Interzellular-
spalten des Fettgewebes in der Umgebung des
Klebstoffkomplexes.



Abb. 6 (Ölrot-O-Hämalaun Färbung, Vergr. 200fach, 2 Monate nach Implantation). Fremdkörperriesenzelle in einer Lakune der Klebstoffbegrenzungslinie.

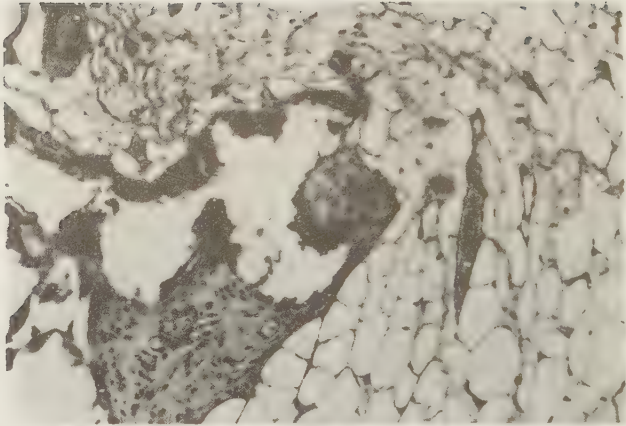


Abb. 7 (Hämalaun-Eosin Färbung, Vergr. 80fach, 2 Monate nach Implantation).
Bildung eines Granulationsgewebes und Besiedlung des Kleberrandes mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen.

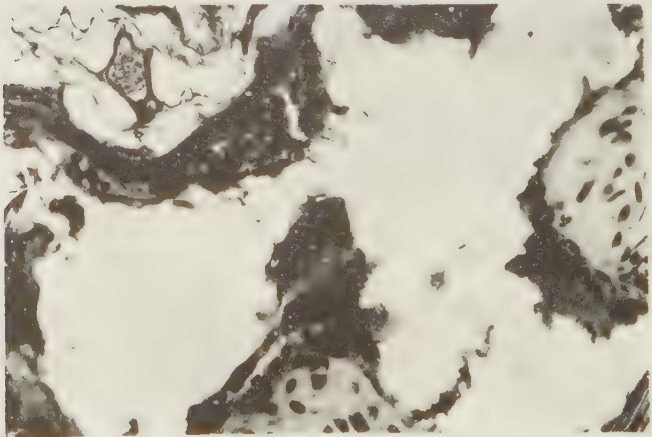


Abb. 8 (Ausschnitt aus Abb. 7, Vergr. 200fach).
Mehrere Fremdkörperriesenzellen am Kleberrand.

Versuchsgruppe 3

Implantation kleiner Klebstoffplättchen ins Subcutangewebe.

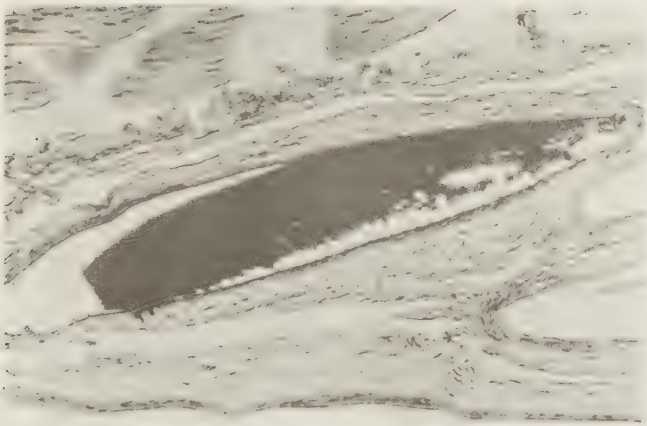


Abb. 9 (Ölrot-O-Hämalaun Färbung, Vergr. 80fach, 4 1/2 Monate nach Implantation).
Bildung eines zellarmen, kollagenen Faserge-
webes um das Klebstoffplättchen.

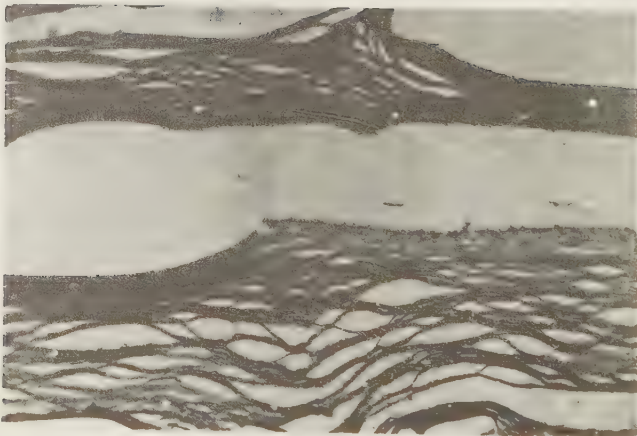


Abb. 10 (van Gieson Färbung, Vergr. 200fach,
gleiches Präparat wie Abb. 9).
Darstellung des kollagenen Fasergewebes.

Literaturverzeichnis

1. ARDIS, A.E. U.S. Patent Nr. 2467926 und
U.S. Patent Nr. 2467927 (1949)
2. BERGER, A. und H.MILLESI Verwendung von Klebstoffen zum Verschluss von Hautwunden und zur Vereinigung durchtrennter peripherer Nerven.
In: Kunststoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1970, S. 173
3. BLÜML, G. und R.GOTTLOB Histologische Untersuchungen an mit Alkylcyanoacrylaten behandelten Gefäßen.
Klebstoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 181
4. CAMERON, J.L., St.C.WOODWARD, E.J. PULASKI, H.K. SLEEMAN, G. BRANDES, R.K. KULKARNI und F. LEONARD The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive.
Surgery 58 (1965) 424
5. CARTON, C.A., L.A. KESSLER, B. SEIDENBERG und E.S. HURWITT Experimental studies in the surgery of small blood vessels. IV.Nonsuture anastomosis of arteries and veins, using flanged ring prothesis and plastic adhesive.
Surg.Forum 11 (1960) 238
6. CHALUPNIK, J. und J. BUDA Unsere Erfahrungen bei der Anwendung von Klebstoffen in der Gefäß- und Knochenchirurgie.
In: Kunststoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1970, S. 145
7. CHALUPNIK, J., N. HEJDA und J. DOBIAS Zur Frage der biologischen Toleranz synthetischer Klebstoffe.
Symposium Wien 1967, Kongreßband Verl.d.Wien.Med.Akad. 1968, S. 39

16. FRIEDERICH, H.C. Gewebeklebstoff in der Dermatologie
Hautarzt 20 (1969) 460
17. GIEBEL, M.G. Experimentelle Ergebnisse bei
Klebungen statt Naht an verschiedenen
Geweben.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 313
(1965) 705
18. GIEBEL, M.G. Ergebnisse bei Klebungen mit ver-
schiedensten Klebern an verschiedenen
Geweben.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 65
19. GOETZ, R.H., Histological changes in the arterial
D. WEISSBERG und wall caused by application of
R. HOPPENSTEIN methyl-2-cyanoacrylate
(Eastman 910 - monomer).
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 175
20. GOTTLOB, R. und Über Gefäßveränderungen nach Ein-
G. BLÜMEL wirken von Alkylcyanoacryl-Klebern
Langenbecks Arch.klin.Chir. 317
(1967) 160
21. GOTTLOB, R. und Anastomosen kleiner Blutgefäße mit
G. BLÜMEL klebenden Ringen.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 209
22. GOTTLOB, R. und Gewebekleber in der Gefäßchirurgie
G. BLÜMEL Med.Mitt.(Melsungen) 42 (1968) 79
23. HÄRING, R. Tierexperimentelle Untersuchungen
zum Ersatz der chirurgischen Naht
durch Klebstoff.
Habil.Schrift Berlin 1966

24. HÄRING, R. Klebstoff als Nahtersatz in der Chirurgie.
Fortschr.Med. 4 (1968) 179
25. HÄRING, R. Gewebekleber in der Thorax- und Bauchchirurgie.
Med.Mitt.(Melsungen) 42 (1968) 29
26. HÄRING, R.,
S. DRESSLER und
H. KOTLORZ Die Anwendung von Wundklebern im Gastrointestinaltrakt.
In: Klebestoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 109
27. HÄRING, R.,
S. DRESSLER und
H. KOTLORZ Die Verwendung von Klebstoff bei Bronchial- und Trachealresektionen.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 322
(1968) 921
28. HÄRING, R.,
S. GROHME,
S. DRESSLER,
H. v.STUCKRAD und
Ch. LAMPRECHT Verschuß von Trachealdefekten mit Klebstoff. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Zbl.Chir. 5 (1967) 161
29. HÄRING, R. und
S. GROHME Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von Klebstoff an der Trachea.
In: Klebestoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 81
30. HÄRING, R.,
K. MECHSNER und
E. VAUBEL Die Verklebung von Hautwunden nach Verletzungen.
Med.Klinik 64 (1969) 772
31. HÄRING, R.,
St. JOHN,
R. de PENA PEREZ,
B. STALLKAMP,
L.C. TUNG und
J. WALDSCHMIDT Die Verwendung von Acrylatklebstoffen bei Operationen am Pankreas.
Med.Welt 1971

32. HÄRING, R.,
H. v.STUCKRAD,
Ch. LAMPRECHT,
S. GROHME und
S. DRESSLER
Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Durchführung enteraler Anastomosen mit Klebstoff.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 316
(1966) 572
33. HEISS, W.H.
Nahtlose Duodenalstumpfversorgung.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 115
34. HEISS, W.H.
Gewebe Klebstoffe - Applikationen,
Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten.
Med.Mitt.(Melsungen) 42 (1968) 11
35. HEISS, W.H.,
E. GUTHY und
P. FAUL
Vergleichende Untersuchungen zur
Reißfestigkeit geklebter und genähter Wunden.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 275
36. HEISS, W.H. und
P. FAUL
Erfahrungen mit der Verklebung von
Nerven.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 263
37. HIENZ, H.A. und
J. KORT
Morphologische Befunde bei nahtlosem Wundverschluß.
Verhdlg.Dtsch.Gesellsch.Pathol.,
Heidelberg, April 1966
38. HOFERICHTER, J. und
S. HOFERICHTER
Die Versorgung von Pankreaswunden
mittels Klebstoffen.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 87
39. JORDAN, G.L.,
O.B. HARRINGTON,
W.G. GUERRIERO,
D.R. WIEMER und
H.J. SPJUT
A comparative study of the use of
sutures and polymerizing adhesives
for intestinal anastomosis.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 127

40. KOTTER, A. Experimentelle Untersuchungen über die Verwendung eines Gewebeleims bei der Nobleschen Darmplikatur.
In: Klebstoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 137
41. KOTTER, A. und I. MÜLLER Darstellung der Gewebekleber im histologischen Bild.
In: Kunststoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1970, S. 169
42. LEONARD, F. Physical chemical aspects of cyanoacrylate tissue adhesives.
Symposium Wien 1967, Kongreßband, Verl.d.Wien.Med.Akad. 1968, S. 11
43. LETTERER, E. Die Granulation.
Allg.Pathologie, S. 762
44. LICK, R.F., W. BRÜCKNER und O. BECK Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment. I. Die frühen Phasen der Wundheilung.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 315 (1966) 163
45. LICK, R.F., W. BRÜCKNER und O. BECK Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment. II. Spätergebnisse
Langenbecks Arch.klin.Chir. 315 (1966) 173
46. LINDLAR, F. Morphologische und biochemische Aspekte zum Fettstoffwechsel von Tumoren.
Berliner Medizin 1964, S. 635
47. LINDLAR, F. Resorption und Organisation.
Referat

48. LOEFFLER, K. Vergleichende Untersuchungen zum Verschluss von Hautwunden bei Hund und Katze mit Methyl-2-Cyanoacrylat oder Naht.
Symposium Wien 1967, Kongreßband, Verl.d.Wien.Med.Akad. 1968, S. 285
49. MASSHOFF, W. Über die Organisation körpereigener, verfestigter Objekte.
Verhdlg.Dtsch.Gesellsch.Patholg. 39.Tagung, Zürich 1955, S. 143
50. MATSUMOTO, T.,
R.M. HARDAWAY,
K.C. PANI und
P.M. MARGETIS Use of cyanoacrylate tissue adhesive in intestinal anastomosis.
In: Klebstoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 105
51. MIEHLKE, A. Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie.
Med.Mitt.(Melsungen) 42 (1968) 71
52. MÖLLER, E. Zweijährige Erfahrungen mit dem Wundkleber in der inneren Medizin.
In: Klebstoffe in der Chirurgie, Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 280
53. MÖLLER, E. und
H. KOPP Wundkleber in der inneren Medizin.
Münch.med.Wschr. 110 (1968) 346
54. NATHAN, H.S.,
M.M. NACHLAS,
R.D. SOLOMON,
B.D. HALPERN und
A.M. SELIGMAN Nonsuture closure of arterial incision using a rapidly polymerizing adhesive.
Ann.Surg. 152 (1960) 648
55. OSTERWALD, L. und
E.-A. SCHNIEDER Die Anwendung von Gewebeklebern in der Mikrochirurgie des Ohres.
MNO 18 (1970) 115

56. OTA, K.,
K. MIZUNO,
A. UENO und
T. INOU
Basic studies on the cyanoacrylate
adhesives.
Symposium Wien 1967, Kongreßband,
Verl.d.Wien.Med.Akad. 1968, S. 33
57. OUSTERHOUT, D.K.,
G.V. GLADIEUX und
F. LEONARD
Cutaneous absorption of N-akyl-2-
cyanoacrylates
Omed.J.Biomed.Mater.Res. 2 (1968) 157
58. PANI, K.C.
Methods of localization of the
implanted homologues series of
alpha cyanoacrylates in tissue
sections.
In: Klebestoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 29
59. PURUCKER, K.
Zit. bei HEISS, H.W.
Gewebeklebstoffe - Applikationen,
Eigenschaften und Anwendungsmög-
lichkeiten.
Med.Mitt.(Melsungen) 42 (1968) 11
60. RAEKALLIO, J. und
A.M. SELIGMAN
Acute reaction to arterial adhesive
in healing skin wounds.
J.Surg.Res. 4 (1964) 124
61. REIM, M.
Behandlung von Hornhautperfora-
tionen mit Gewebekleber.
Klin.Mon.Bl.Augenheilk. 156 (1970)
562
62. REYNOLDS, R.C.,
D.W. FASSETT,
B.D. ASTILL und
L.J. CASARETT
Absorption of Methyl-2-Cyanoacrylate
-2- ^{14}C from full-thickness skin
incisions in the guinea pig and its
fate in vivo.
J.Surg.Res. 6 (1966) 132
63. ROLLE, J.
Untersuchungen zur bakteriziden
Wirkung der Gewebekleber.
In: Klebestoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 67

64. SCHMIDT, W.J. Anwendung der Polarisationsmikroskopie in der Histochemie.
Handbuch der Histochemie. Teil 1,
S. 171
65. STOLPMANN, H.J. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fettresorption im Peritoneum.
Verhdlg.Dtsch.Gesellsch.f.Patholg.
1962
66. STRICKER, H. Der monomere 2-Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisationskinetische Charakterisierung und die Entwicklung eines Präparates zur chirurgischen Wundverklebung.
Arch.Pharm. 300 (1967) 289
67. WADE, C. Unpublished data from this laboratory.
Zit. bei F.LEONARD :
Physical chemical aspects of cyanoacrylate tissue adhesives.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 11
68. ZEHETBAUER, G. und G. BLÜMEL Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Schädigung der Corneadurch Cyano-Acrylat-Kleber.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 297
69. ZIMMER, G., G. STREIMEL und R. GOTTLÖB Nierenparenchymveränderungen und Steinbildung beim Kaninchen nach Applikation verschiedener Klebstoffe zur Versorgung von Polresektionen.
In: Klebstoffe in der Chirurgie,
Wien.Med.Akad., Wien 1968, S. 241
70. Literatursammlung Klebstoffe in der Chirurgie,
Berichte des Intern.Symposiums
Wien 1967.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1968

Herrn Prof.Dr.R.Häring und Herrn Prof.Dr.F.Lindlar
danke ich herzlich für ihre stetige Förderung und
Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 10. November 1943 wurde ich in Zeitz geboren.
Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule und
anschließend bis zum Abitur im Jahre 1963 das Gymnasium
Johanneum in Lüneburg.

Vom Sommersemester 1963 bis zum Sommersemester 1964 widmete
ich mich dem studium generale an der Universität Hamburg.
Gleichzeitig absolvierte ich von Januar bis Oktober 1964
ein Krankenpflegepraktikum am Städtischen Krankenhaus
Hamburg-Harburg.

Daran schloß sich ein zwölfsemestriges Medizinstudium an
der Freien Universität Berlin an. Das Staatsexamen bestand
ich im März 1971.

Von April bis Juli war ich Medizinalassistent in der
Chirurgischen Klinik im Klinikum Steglitz und arbeite
zur Zeit in der Medizinischen Klinik des Hauses.

